Aus der Hydrotherapeutischen Universitäts-Anstalt Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Werner Jansen

Zur Charakterisierung der Capronsäuren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
Hedwig Schwabe
aus Kl. Schwalg, Kreis Oletzko, Ostpr.

Tag der Promotion: 25. März 1935

Druck: Paul Brandel, Berlin SO 16

227

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus.

Referent: Prof. Dr. Jansen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater

zum 21. Februar

In der Hydrotherapie spielt die Haut als Angriffspunkt für das ärztliche Handeln eine außerordentlich wichtige Rolle. Ein exaktes Studium ihrer sämtlichen Funktionen wäre für uns von großem Interesse; denn die Annahme ist berechtigt, daß sich in der Art dieses Funktionsablaufes das körperliche Gesamtgeschehen spiegeln wird. Eine äußerst wichtige Teilarbeit wäre dabei die genaue Untersuchung der Schweißabsonderung. Es ist ja jedem Laien bekannt, daß der Schweiß nach Menge, Zusammensetzung, Geruch, Art des Auftretens und Neigung zur Zersetzung individuell und rassisch verschieden und auch für das körperliche und seelische Befinden eines Menschen geradezu typisch ist. Vom ärztlichen Standpunkte aus interessiert uns, wie weit Krankheitsprozesse eine Änderung dieser Schweißabsonderung be wirken und ob aus dieser Änderung Schlüsse auf die Art und das Stadium der Krankheit und auf die Beurteilung der Heilungstendenzen zulässig sind. Zur Klärung dieser Frage ist es vorerst nötig, die Zusammensetzung des Schweißes genau zu erforschen und dabei auch nach solchen Stoffen zu suchen, die für den typischen „Schweißgeruch" verantwortlich gemacht werden können.

Der primär erzeugte Schweiß, wie er bei Patienten im Schwitzbad oder in der Trockenschwitzpackung auftritt, ist fast geruchlos; er nimmt aber einen sehr verschiedenen, meist üblen Geruch an, sobald er längere Zeit sich bei Körpertemperatur an der Hautoberfläche hält (Achselschweiß, Fußschweiß). Wir stehen nun vor der Frage, wie die den Schweiß übelriechend machenden Stoffe entstehen und welcher Art sie sind. Es liegt nahe, anzunehmen, daß in ihnen bakterielle Zersetzungsprodukte der Sekrete oder der abgeschilferten Zellen vorliegen könnten. Dafür spricht, daß bei Applikation von antiseptischen Stoffen, wie z. B. von Salizylsäure oder Sublimat, der üble Geruch verschwindet. — Der „Zersetzungsschweiß" zeigt meist saure Reaktion, während der primär erzeugte Schweiß in der Regel neutral reagiert. Daraus dürfte gefolgert werden, daß es sich bei diesen übelriechenden Zersetzungsprodukten um saure Bestandteile handeln muß; denn der üble Geruch verschwindet, wenn man die mit Schweiß getränkten Kleidungs stücke (z. B. Wollsocken oder in der Achselhöhle getragene Wattestückchen) mit Natronlauge übergießt.

Diese sauren, geruchgebenden Stoffe im Schweiß zu identifizieren wäre ein wichtiger Schritt zur Beantwortung unserer Fragestellung. Dazu mußte aber ein Weg gefunden werden, solche sauren Stoffe auch in kleinsten Mengen sicher und eindeutig festzustellen. Es ist des öfteren behauptet worden,

daß in dem übelriechenden Schweiß höhere Fettsäuren wie Propion-, Butter-, Valerian-, Capronsäuren und dgl. vorkommen. Dies ist aber nie exakt bewiesen worden. Wir haben vorerst unser Augenmerk auf die Capronsäuren gelenkt, von denen bekanntlich acht Isomere existieren, die sämtlich einen typisch schweißähnlichen Geruch haben. Ich gebe im folgenden eine Methode an, wie man in kleinsten Mengen diese Capronsäuren leicht identifizieren kann.

Bei der Überlegung, aus welchen Stoffen diese vermutlich im Schweiß vorhandenen Capronsäuren entstehen könnten, lag die Annahme nahe, daß die Capronsäuren sich von dem Eiweißspaltprodukt „Leucin" ableiten. Wir wissen, daß bei der Spaltung von Eiweiß drei verschiedene „Leucine" auftreten: Das „Norleucin" (I), das „Isoleucin" (II), und das „Leucin" schlechthin (III); diese könnten durch Einwirkung von Bakterien desamidiert werden, die entstandenen α-Oxy-capronsäuren könnten durch bakterielle Einwirkung zu den entsprechenden Capronsäuren (IV), (V), (VI) reduziert werden:

$$\underset{\text{(I)}}{CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.\overset{\cdot}{C}H.COOH} \rightarrow \underset{\text{(IV)}}{CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.COOH}$$
$$\qquad\qquad\qquad\quad \dot{N}H_2$$

$$\underset{\text{(II)}}{CH_3.CH_2.\overset{\cdot}{C}H.\overset{\cdot}{C}H.COOH} \rightarrow \underset{\text{(V)}}{CH_3.CH_2.\overset{\cdot}{C}H.CH_2.COOH}$$
$$\qquad\qquad\quad \dot{C}H_3\ \dot{N}H_2 \qquad\qquad\qquad\quad \dot{C}H_3$$

$$\underset{\text{(III)}}{CH_3.\overset{\cdot}{C}H.CH_2.\overset{\cdot}{C}H.COOH} \rightarrow \underset{\text{(VI)}}{CH_3.\overset{\cdot}{C}H.CH_2.CH_2.COOH}$$
$$\qquad\quad \dot{C}H_3 \qquad\ \dot{N}H_2 \qquad\qquad\qquad\quad \dot{C}H_3$$

Tatsächlich ist es gelungen, bei der Einwirkung von Streptokokken auf Fibrin Capronsäuren zu isolieren[1]), ebenso auch bei Fäulnis von Casein[2]).

Es wäre auch denkbar, daß im Schweiß vorhandene Capronsäuren ebenso wie andere Fettsäuren aus irgendwelchen Fetten, die mit dem Hauttalg gebildet werden, durch bakterielle Zersetzung entständen; es ist ja nachgewiesen, daß in dem Milchfett (Kuhbutter) Capronsäuren als Glycerinester vorkommen[3]).

Auch aus Kohlenhydraten, die in dem primär abgesonderten Schweiß vorhanden sein könnten, könnten durch Bakterien Capronsäuren entstehen. Es ist bewiesen, daß bei der Ein-

---

[1]) Emmerling: Ber. Chem. Ges. Bd. 30, S. 863.

[2]) Chevreul: Recherches sur les corps gras. (Paris 1823.) S. 134. — Lerch: Lieb. Ann. Bd. 49, S. 220. — Scala: Gazetta chim. ital. 38, I. S. 312.

[3]) Neuberg u. Mitarbeiter: Chem. Zentr.-Bl. 1907, II, S. 265. 1908, I, S. 514.

wirkung von Mikroorganismen auf Kohlenhydrate Fettsäuren auftreten: Es sei da nur an die bekannte Buttersäuregärung erinnert. Bei dieser Buttersäuregärung bilden sich bekanntlich aus Kohlenhydraten auch kleine Mengen sogenannter „Gärungscapronsäuren“[4]).

Die in der Natur gefundenen „Capronsäuren“ hat man meistens als Gärungscapronsäuren bezeichnet. Es ist immer wieder betont worden, daß es sich dabei im wesentlichen wohl um die n-Capronsäure handeln müsse, daß allerdings auch Isomere vorliegen könnten. Wie oben erwähnt, gibt es, abgesehen von stereo-isomeren Formen, acht Capronsäuren.

Die Trennung dieser Capronsäuren stößt auf recht erhebliche Schwierigkeiten, ebenso ist auch ihre Identifizierung sehr schwer. Die Ursache hierfür ist die große Ähnlichkeit dieser Capronsäuren in physikalischer Hinsicht: Sie sind schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther; ihre Siedepunkte liegen nahe beieinander, zwischen 185—207 °. Charakteristische Derivate, wie z. B. die Amide, sind zwar bekannt, ihre Löslichkeit und ihre Schmelzpunkte sind aber auch wiederum sehr ähnlich: Die meisten dieser Amide schmelzen gegen 100 °. Zudem bekommt man bei der Isolierung der Capronsäuren aus Naturprodukten meist nur so geringe Mengen, daß es nicht möglich ist, den Siedepunkt exakt zu bestimmen.

Es schien daher notwendig, Derivate der Capronsäuren darzustellen, die sich 1. leicht und zuverlässig auch aus kleinsten Mengen gewinnen lassen und die 2. durch ihre physikalischen Eigenschaften ein Charakterisieren der zugrundeliegenden Säuren ermöglichen. Weiterhin mußte gefordert werden, daß — beim Vorliegen eines Gemenges dieser Derivate — durch vorsichtiges fraktioniertes Kristallisieren eine Trennung in die einheitlichen reinen Körper möglich war.

Als solche Derivate erwiesen sich die von N. L. Drake und J. Bronitzky[5]) empfohlenen p-Phenylphenazylester geeignet. Sie lassen sich leicht aus dem Natriumsalz der betreffenden Säure durch Umsetzen mit p-Phenylphenazylbromid herstellen:

$$C_6H_5 . C_6H_4 . CO . CH_2 Br + Na . OOC . R \longrightarrow$$
$$C_6H_5 . C_6H_4 . CO . CH_2 . OOC . R + Na Br.$$

Die Ester kristallisieren durchweg sehr schön und zeigen die oben geforderten Eigenschaften.

Die mir gestellte Aufgabe bestand noch nicht darin, aus Schweiß die Säurefraktion zu isolieren und in dieser Fraktion die

---

[4]) Sticht: Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Chem. 1868, S. 522. — Linnemann: Lieb. Ann. 160, S. 225. — Grittone: Lieb. Ann. 165, S. 127. — Lieben: Lieb. Ann. 170, S. 89

[5]) Amer. Soc. 52, S. 3715.

einzelnen Säuren zu identifizieren[6]). Ich sollte vielmehr vorerst nur sämtliche acht Capronsäuren mit dem p-Phenylphenazylbromid kuppeln und die so entstandenen Ester reinigen, charakterisieren und analysieren. Zu diesem Zweck mußten die meisten Säuren synthetisch hergestellt werden. Dies geschah nach der bekannten Methode über die Malonester hinweg:

$$\begin{array}{l} \mathrm{COO.R} \\ \mathrm{CH_2} \\ \mathrm{COO.R} \end{array} \xrightarrow{+\ \text{metallisches Natrium in Alkohol}} \begin{array}{l} \mathrm{COO.R} \\ \mathrm{CH.Na} \\ \mathrm{COO.R} \end{array} \xrightarrow{+\ \mathrm{J.C_4H_9}} \begin{array}{l} \mathrm{COO.R} \\ \mathrm{CH.C_4H_9} \\ \mathrm{COO.R} \end{array}$$

$$\xrightarrow{\text{verseift}} \begin{array}{l} \mathrm{COO.H} \\ \mathrm{CH.C_4H_9} \\ \mathrm{COO.H} \end{array} \xrightarrow{\text{auf 160—180° erhitzt unter } \mathrm{CO_2}\text{ — Abspaltung}} \begin{array}{l} \mathrm{COOH} \\ \mathrm{CH_2.C_4H_9} \end{array}$$

Eine der isomeren Capronsäuren, die tertiäre Butylessigsäure — $(CH_3)_3.C.CH_2.COOH$ — war bisher nach der Malonestermethode noch nicht dargestellt worden. Für ihre Gewinnung war eine sehr komplizierte Methode von M. Delacre[7]) angegeben. Die Bereitung nach der Vorschrift von Delaere stieß auf große Schwierigkeiten. Ich versuchte deshalb, diese Säure nach der Malonestersynthese mit tertiärem Butyljodid — $(CH^3)^3.C.J$ — zu gewinnen. Dabei war es mir von vornherein klar, daß die Reaktion nicht glatt durchführbar sein würde, da ja bekanntlich das tertiäre Butyljodid bei Gegenwart von Natriummethylat sich sehr leicht zersetzt. Ich konnte trotzdem die Bildung der tertiären Butylessigsäure mit der Malonestersynthese durchführen, indem ich die Komponenten — den Natriummalonester und das tertiäre Butyljodid — in alkoholischer Lösung unter Kühlung zusammengab, mehrere Tage bei Zimmertemperatur aufeinander wirken ließ und dann erst einige Stunden kochte. Die Capronsäure wurde dann in üblicher Weise isoliert. Die Ausbeute war zwar gering, und die Analyse der Capronsäurefraktion ließ zu wünschen übrig. Der aus dieser rohen Capronsäure gewonnene p-Phenylphenazylester war aber leicht rein zu erhalten und gab somit gute Analysenwerte.

Die im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrockneten p-Phenylphenazylester der acht Capronsäuren bilden durchweg weiße, meist blättrige Kristalle, die in Wasser unlöslich sind. Sie sind in Alkohol und Äther leicht löslich und lassen sich am besten aus etwa 60%igem Alkohol umkristallisieren.

---

[6]) Hierüber soll demnächst an anderer Stelle berichtet werden. Erwähnt sei hier schon, daß die Capronsäure sich von den kleiner molekularen Fettsäuren (Propion-, Valeriansäure) durch ihre Unlöslichkeit in Wasser, von den höher molekularen Säuren durch fraktionierte Destillation (Fraktion 185—205°) abtrennen lassen.

[7]) Chem. Zentr. Bl. 1906 I, S. 1233.

Im folgenden gebe ich eine Zusammenstellung der p-Phenylphenazylester der acht Capronsäuren:

1. $CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . COOH$; Fp. 69—70°.
2. $(CH_3)_2 . CH . CH_2 . CH_2 . COOH$; Fp. 69—70°.
3. rac. $CH_3 . CH_2 . CH . (CH_3) . CH_2 . COOH$; Fp. 47°.
4. rac. $CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH . (CH_3) . COOH$; Fp. 46°.
5. rac. $(CH_3)_2 . CH . CH . (CH_3) . COOH$; Fp. 73,5°.
6. $CH_3 . CH_2 . C . (CH_3)_2 . COOH$; Fp. 86,5°.
7. $(CH_3)_3 . C . CH_2 . COOH$; Fp. 92°.
8. $(CH_3 . CH_2)_2 . CH . COOH$; Fp. 77,5°.

Die Ester von 1 und 6 wurden schon von Drake und Bronitzky dargestellt. Diese Forscher gaben für 1 den Schmelzpunkt zu 65° an. Es scheint mir verständlich, daß der Schmelzpunkt für 1 unter Umständen etwas tiefer gefunden werden kann. Der von mir angeführte Schmelzpunkt ist bei einem Präparat gewonnen, das aus 60%igem Alkohol umkristallisiert worden war. Hier liegt der Schmelzpunkt tatsächlich bei 69—70°. Läßt man aber nach dem Nehmen des Schmelzpunktes die Masse im Schmelzpunktsröhrchen wieder erstarren, so liegt bei der Erwärmung der Schmelzpunkt etwas tiefer, meist in der Gegend von 65°.

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, haben die Ester 1 und 2 den gleicher Schmelzpunkt. Ich hatte die Hoffnung, daß die Charakterisierung dieser Ester durch den Mischschmelzpunkt möglich wäre. Merkwürdigerweise gab der Ester 1 mit dem Ester 2 gemischt keineswegs, wie zu erwarten war, eine Herabsetzung des Schmelzpunktes, sondern sogar eine leichte Erhöhung desselben.

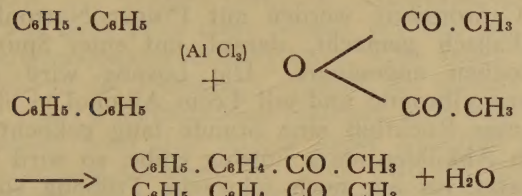
Zwischen diesen beiden Säuren 1 und 2 läßt sich aber leicht durch die Darstellung ihrer Säureamide entscheiden. Diese lassen sich auch mit wenigen Milligramm gut darstellen: in einem trockenen Glasröhrchen wird eine Spur der Säure mit trockenem Ammoniak behandelt, bis die Masse erstarrt ist[8]). Das Röhrchen wird zugeschmolzen und im Ölbad 5 Stunden auf 230° erhitzt. Das erstarrte Reaktionsprodukt wird auf Ton gestrichen, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuumröhrchen sublimiert. Das Amid von 1 schmilzt bei 100°, das von 2 bei 119°.

[8]) A. W. Hofmann: Ber. Chem. Ges. 15, S. 983; 17, S. 411.

EXPERIMENTELLER TEIL.

I. Darstellung von p-Phenylphenazylbromid[9]).

p-Phenylacetophenon:



120 g Diphenyl werden in 700 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff in einer 2 l-Flasche gelöst, zu der Lösung werden 230 g trockenes Aluminiumchlorid gegeben. Der Kolben wird mit einem Rückflußkühler und einem Tropftrichter versehen und im Wasserbad erhitzt. Dann werden 85 g Essigsäureanhydrid im Laufe einer Stunde zugetropft. Es bildet sich das übliche Additionsprodukt der Komponenten mit Aluminiumchlorid. Zu dessen Zersetzung wird der Kolbeninhalt auf ein Gemisch von zerstoßenem Eis und Salzsäure gegossen. Dabei scheidet sich eine kristallisierte Masse, das rohe p-Phenylacetophenon, aus. Dies wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und im Vakuum destilliert. Es gehen kleine Mengen Vorlauf über. Das Keton siedet bei 195—210° (18 mm Druck). Die Ausbeute beträgt 131 g, Fp. 118°. Zur weiteren Reinigung kann auch noch aus Alkohol umkristallisiert werden.

p-Phenylphenazylbromid:

$$C_6H_5 . C_6H_4 . CO . CH_3 + 2\,Br = C_6H_5 . C_6H_4 . CO . CH_2 . Br + HBr.$$

36 g p-Phenylacetophenon werden in 200 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Es wird abgekühlt, wobei aber keine Kristallabscheidung erfolgen soll. Zu der Lösung werden langsam 29,4 g Brom gegeben, wobei dafür gesorgt wird, daß die Temperatur nicht über 45° steigt. Es wird zwei Stunden in Eis gekühlt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und zuerst mit wenig kaltem Eisessig, dann zweimal mit je 50 ccm kaltem Wasser gewaschen: Ausbeute 42 g; Fp. 125°. Zur weiteren Reinigung kann aus heißem 95%igem Alkohol umkristallisiert werden. Die Lös-

[9]) Nach Drake und Bronitzky l. c. Da die Literaturstelle nicht allgemein zugänglich ist, möge die Darstellung hier noch einmal kurz geschildert werden.

lichkeit ist in heißem Alkohol etwa 7 %, in kaltem etwa 2 %, in wässerigem wesentlich geringer.

II. Darstellung der p-Phenylphenazylester der acht Capronsäuren (s. o.).

1. p-Phenylphenazylester der n-Capronsäure[10]), 5-Methylpentansäure-(1):

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . COOH.$$

58 mg der Capronsäure werden mit 1%iger Natronlauge gerade schwach alkalisch gemacht, darauf mit einer Spur verdünnter Salzsäure soeben angesäuert. Die Lösung wird mit 138 mg p-Phenylphenazylbromid und mit 4 ccm Alkohol in einem kleinen Kölbchen unter Rückfluß eine Stunde lang gekocht. Wird die Lösung beim Abkühlen stark milchig trübe, so wird so lange Alkohol zugesetzt, bis nur noch schwache Trübung vorhanden ist; ist die Lösung dagegen auch beim Abkühlen ganz klar, so wird durch Zusatz von Wasser gerade schwache Trübung erzeugt. Der beim Stehen in der Kälte allmählich auskristallisierende Ester wird abgesaugt und aus 4 ccm 60%igem Alkohol umkristallisiert. Es wird im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,963 mg Subst.: 14,07 mg CO_2 + 3,14 mg H_2O[11])

Ber. f. $C_5H_{11} . COO . (C_6H_5 . C_6H_4 . CO . CH_2) = C_{20}H_{22}O_3$ (310,3)

77,38 % C; 7,15 % H

Gef.: 77,30 7,08

Die Substanz schmilzt bei 69—70°; nach dem Erstarren liegt der Schmelzpunkt bei 64—66° (s. o.).

2. p-Phenylphenazylester der Isocapronsäure[12]), 4-Methylpentansäure-(1):

$$(CH_3)_2 . CH . CH_2 . CH_2 . COOH.$$

Die Veresterung der Säure erfolgt wie bei 1. Der Ester wird im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,733 mg Subst.: 13,42 mg CO_2 + 3,01 mg H_2O

Berechnet: 77,38 % C; 7,15 % H

Gefunden: 77,33 %; 7,19

Der Ester schmilzt bei 69—70°, zeigt ebenso wie der Ester von 1 nach dem Wiedererstarren einen Schmelzpunkt von 64—66°. Der Mischschmelzpunkt von 1 und 2 liegt merkwürdigerweise (s. o.) bei etwa 70°.

---

[10]) n-Capronsäure von Kahlbaum, Berlin.
[11]) Analysen von Dr. A. Schoeller, Berlin-Schmargendorf, ausgeführt.
[12]) Präparat der Firma Kahlbaum, Berlin.

3. p-Phenylphenazylester der 3-Methyl-pentansäure-(1):

$CH_3 . CH_2 . CH . (CH_3) . CH_2 . COOH.$

Die Capronsäure wird folgendermaßen bereitet: 16 g Malonsäurediaethylester werden mit 8,4 g sekundärem Butyljodid — $CH_3 . CH_2 . CHJ . CH_3$ — gemischt und langsam zu einer Auflösung von 2,3 g metallischem Natrium in 40 ccm absolutem Alkohol getropft. Es wird dann mit Rückflußkühler gekocht, bis eine Probe der Flüssigkeit, mit Wasser verdünnt, Lakmuspapier nicht mehr blau färbt, was nach etwa einer Stunde der Fall ist. Der so entstandene Butylmalonsäurediaethylester wird nicht erst isoliert, sondern direkt in der Flüssigkeit verseift. Zu diesem Zweck wird eine Lösung von 7 g metallischem Natrium in 70 ccm Alkohol hinzugefügt, danach wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht, wonach die Verseifung vollendet ist. Nun wird der größte Teil des Alkohols abdestilliert, zu dem breiartigen Rückstand wird bis zur Lösung Wasser gegeben, dann wird so viel Salzsäure zugesetzt, daß Kongopapier gerade gebläut wird, und mit Äther zweimal ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird abgedampft, der ölige Rückstand — Butylmalonsäure — wird im Ölbad auf 180° erhitzt, wobei reichlich Kohlensäure entweicht. Nach etwa einer Stunde ist keine Kohlensäureentwicklung mehr zu beobachten. Die ölige Flüssigkeit wird nun destilliert; die Capronsäure geht bei 196—198° über[13]). Die Bildung des p-Phenylphenazylesters erfolgt wie bei 1.

4,512 mg Subst.: 12,79 mg CO_2 + 2,87 mg H_2O
Berechnet: 77,38 % C; 7,15 % H
Gefunden: 77,31 % C; 7,12 % H

Der Ester schmilzt scharf bei 47°.

4. p-Phenylphenazylester der 2-Methyl-pentansäure-(1):

$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH . (CH_3) . COOH$

16 g Malonsäure-diaethylester werden mit 17 g n-Propyljodid gemischt und langsam zu einer Auflösung von 2,3 g metallischem Natrium in 40 ccm absolutem Alkohol gegeben. Das Gemisch wird am Rückflußkühler gekocht, bis die Reaktion neutral ist (s. o.). Dann wird der Alkohol abgedampft, der Rückstand wird mit etwas Wasser versetzt, die so entstandene Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung des Propyl-malonsäure-diaethylesters wird abgedampft, der Rückstand wird destilliert, die Fraktion zwsichen 220 und 230° bildet den Propylmalonester. Von diesem Ester werden 10,1 g mit einer Lösung von

[13]) Kulisch, Mon. d. Chem. 14, S. 561; Wentley, Jl. of Chem. Soc. (London) 67, S. 267.

1,2 g metallischem Natrium in 20 ccm absolutem Alkohol versetzt, zu dem Gemisch werden unter guter Kühlung 7,1 g Methyljodid gegeben. Nachdem das Gemisch einige Stunden gestanden hat, wird noch eine halbe Stunde lang zum Sieden erhitzt. Um eine vollständige Methylierung des Propylmalonesters zu erzielen, wird nochmals eine Lösung von 1,2 g Natrium in 20 ccm Alkohol und 7,1 g Jodmethyl hinzugegeben und wie bei der ersten Methylierung verfahren[14]). Der in der Lösung vorhandene Methylpropyl-malonsäure-diaethylester wird nun durch Kochen mit einer Lösung von 3,5 g metallischem Natrium in Alkohol verseift. Der Alkohol wird abdestilliert; zu dem Rückstand wird Wasser und Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion gesetzt. Dann wird mit Äther das Derivat der Malonsäure ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird abgedampft, der Rückstand wird zwecks Zersetzung der Malonsäure etwa eine Stunde auf 180° erhitzt. Das restierende Öl wird destilliert, die Capronsäure geht bei 193° über. Die Bildung ihres p-Phenylphenazylesters erfolgt wie oben angegeben.

4,580 mg Subst.:	12,985 mg CO_2 +	2,90 mg H_2O
Berechnet:	77,38 % C	7,15 % H
Gefunden:	77,32	7,09

Der Ester schmilzt scharf bei 46°.

5. p-Phenylphenazylester der Methyl-isopropyl-essigsäure:

$(CH_3)_2 . CH . CH . (CH_3) . COOH.$

Die Darstellung der Capronsäure ist analog wie bei 4 unter Verwendung von Isopropyljodid. Der Siedepunkt des Iospropyl-malonsäure-diaethylesters liegt bei 213—214°[15]). Die Methylierung erfolgt ebenfalls so wie oben angegeben. Die Capronsäure siedet bei 190—192°[16]). Der p-Phenylphenazylester zeigt einen Schmelzpunkt von 73,5°.

4,628 mg Subst.:	13,09 mg CO_2 +	2,90 mg H_2O
Berechnet:	77,38 % C	7,15 % H
Gefunden:	77,14	7,01

---

[14]) Stassny, Mon. d. Chem. 12, S. 592.

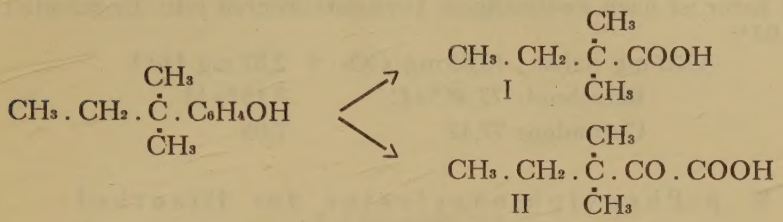
[15]) Conrad u. Bischoff: Lieb. Ann. 204, S. 144.

[16]) Van Rombergh, Rec. de Trav. chim. de Pays-Bas 5, S. 236.

6. p-Phenylphenazylester der Dimethyl-aethyl-essigsäure:

$CH_3 . CH_2 . C . (CH_3)_2 . COOH.$

Tertiäres p-Amylphenol wird nach Angabe von Anschütz und Rauff[17]) mit Kaliumpermanganat oxydiert:



Dabei entsteht neben der Dimethyl-aethyl-essigsäure (I) auch Dimethyl-aethyl-brenztraubensäure (II). Da diese Säuren durch Destillation nicht leicht voneinander geschieden werden können, wird folgendermaßen verfahren: Nach der Oxydation wird mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Ätherextraktes wird der Rückstand — die Capronsäure und das Brenztraubensäurederivat — in 5 %iger Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von p-Nitrophenylhydrazin in verdünnter Salzsäure versetzt. Das Nitrophenylhydrazon der Dimethyl-aethyl-brenztraubensäure fällt als fast unlösliche Masse nach kurzer Zeit aus und wird entfernt. Das Filtrat wird mit Äther ausgezogen, der Ätherrückstand wird destilliert. Bei 187° geht die Capronsäure über.

Der p-Phenylphenazylester schmilzt bei 86,5°.

3,841 mg Subst.:	10,85 mg CO_2 +	2,43 mg H_2O
Berechnet:	77,38 % C	7,15 % H
Gefunden:	77,04	7,08

7. p-Phenylphenazylester der tertiären Butylessigsäure:

$(CH_3)_3 . C . CH_2 . COOH$

16 g Malonsäure-diaethylester werden mit 18,4 g tertiärem Butyljodid — $(CH_3)_3 . CJ$ — gemischt und unter Kühlung in eine Lösung von 2,3 g metallischem Natrium in 40 ccm absolutem Alkohol gegeben. Das Gemisch wird drei Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann eine halbe Stunde zum Kochen erhitzt. Das Malonesterderivat wird mit einer Lösung von 5 g Natrium in 70 ccm Alkohol verseift (eine halbe Stunde kochen). Der Alkohol wird

[17]) Lieb. Ann. 327, S. 207.

abdestilliert, der breiige Rückstand wird in Wasser gelöst, mit Salzsäure kongosauer gemacht, dann mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird abgedampft; der Rückstand wird auf 170° erhitzt, wobei sich Kohlensäure entwickelt. Dann wird mehrmals destilliert. Die Fraktion zwischen 188 und 192° wird aufgefangen; sie ist auf Grund der Analyse noch keine reine Capronsäure. — Diese Fraktion wird mit p-Phenylphenazylbromid wie üblich umgesetzt. Der Ester ist nach zweimaligem Umkristallisieren rein. Er schmilzt bei 92°:

4,527 mg Subst.:	12,86 mg CO_2 +	2,87 mg H_2O
Berechnet:	77,38 % C	7,15 % H
Gefunden:	77,42	7,05

8. p-Phenylphenazylester der Diaethylessigsäure:

$(CH_3 . CH_2)_2 . CH . COOH$

21,6 g Diaethyl-malonsäure-diaethylester[18]) werden mit einer Lösung von 7 g Natrium in 100 ccm Alkohol eine Stunde lang gekocht. Dann wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand wird mit Wasser gelöst und mit Salzsäure gerade kongosauer gemacht, dann ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird abdestilliert, die zurückbleibende Diaethyl-malonsäure wird auf 180° erhitzt, solange noch Kohlensäure entweicht (etwa eine halbe Stunde). Dann wird destilliert; die Diaethylessigsäure geht bei 190—195° über[19]). Der zugehörige p-Phenylphenazylester schmilzt bei 77,5°.

4,949 mg Subst.:	14,02 mg CO_2 +	3,12 mg H_2O
Berechnet:	77,38 % C	7,15 % H
Gefunden:	77,26	7,05

Die vorstehende Arbeit wurde in der Hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin durchgeführt. Herrn Prof. Dr. Fritz Wrede bin ich für seine Anleitung und Ratschläge sehr zu Dank verpflichtet. Auch Herrn Prof. Dr. Werner Jansen möchte ich an dieser Stelle für seine Anregung herzlich danken.

[18]) Präparat von Kahlbaum, Berlin.
[19]) Conrad, Lieb. Ann. 204, S. 141.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 19. September 1908 in Kl. Schwalg Kr. Oletzko, Ostpr., als Tochter des Volksschullehrers Johann Schwabe und seiner Frau Ida geb. Wiesemann. Bis zu meinem zehnten Lebensjahr besuchte ich die Volksschule meines Vaters, dann bis zur zweiten Klasse das Lyzeum unserer Kreisstadt Stallupönen und ab Ostern 1923 das dortige Knaben-Reformgymnasium, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung ablegte. Ich widmete mich dann dem Medizin-Studium und war die ersten beiden Semester in Innsbruck, das dritte Semester in Königsberg i. Pr. und die folgenden Semester in Berlin inskribiert, wo ich im Sommer 1930 das Physikum bestand und im Winter 1933/34 das medizinische Staatsexamen ablegte. Ich war vom 19. Februar 1934 bis 19. Februar 1935 Medizinalpraktikantin an der Hydrotherapeutischen Anstalt der Berliner Universität (Prof. Dr. Jansen) und bin seit Abschluß meines Praktischen Jahres dort als Volontärärztin beschäftigt.

Hedwig Schwabe.